

Παρόν και μέλλον της ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η γονιδιακή θεραπεία βρίσκεται ακόμη στη νηπιακή της ηλικία και ο δρόμος της «ενηλικίωσης» είναι μακρύς. Υπολογίζεται όμως ότι σε 10 χρόνια η Ιατρική θα έχει πολύ περισσότερα όπλα στη διάθεσή της για την αντιμετώπιση κληρονομικών ασθενειών.

Σ. Ν. ΑΛΑΧΙΩΤΗΣ

Καθηγητής Γενετικής, πρώην πρύτανης του Πανεπιστημίου Πατρών
Το ΒΗΜΑ, 21/05/2006

Το παιδάκι της φωτογραφίας πάσχει από σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια, που σημαίνει ότι το ανοσοποιητικό του σύστημα πρακτικά δεν λειτουργεί. Η μόνη του ελπίδα για να πάψει να ζει αποκλεισμένο στη νάλιλον σφαίρα του είναι η γονιδιακή θεραπεία.

Το 1902 είναι ο χρόνος κατά τον οποίο γεννήθηκε η Ιατρική Γενετική όταν ο γιατρός Γκαρόντ περιέγραψε για πρώτη φορά μια κληρονομική ασθένεια, την αλκαπτονουρία, συσχετίζοντάς τη με ένα γονίδιο και το ένζυμο που κωδικοποιεί. Το ένζυμο είναι η **οξειδάση του ομογεντισικού οξέος**, που όμως δεν συντίθενται επειδή στον άρρωστο υπάρχει μια μετάλλαξη του γονιδίου. Το αποτέλεσμα είναι να μην καταβολίζεται το **ομογεντισικό οξύ** (2,5-διυδροξυ-φαινυλοξικό οξύ) στο συκώτι και τα ούρα να έχουν μαύρο χρώμα.



Η αντιμετώπιση των ασθενειών υπήρξε ανέκαθεν πρωταρχική φροντίδα. Από τη βοτανοθεραπεία ο άνθρωπος προχώρησε στην πρωτόγονη χειρουργική και στην ακινητοποίηση σπασμένων οστών. Τους δύο τελευταίους αιώνες αναπτύχθηκαν τεχνικές και μέθοδοι που αφορούν την αναισθητοποίηση, τον εμβολιασμό, τη χειρουργική, τα αντιβιοτικά κ.ά. Πιο πρόσφατα αναπτύχθηκαν περισσότερο αποτελεσματικές θεραπευτικές πρακτικές, όπως τα χημικά φάρμακα, η μικροχειρουργική, τα λέιζερ, οι μεταμοσχεύσεις και τελευταία το αναδυόμενο και πολλά υποσχόμενο πεδίο της γονιδιακής θεραπείας.

Ενώ όμως η πρόοδος στον τομέα της υγείας έκανε άλματα σε πολλές περιπτώσεις ασθενειών, μειώνοντας λ.χ. δραστικά την παιδική θνησιμότητα και εξαφανίζοντας πολλές λοιμώξεις, δεν επετεύχθη το ίδιο και για τις περισσότερες από 5.000 παθολογικές καταστάσεις που οφείλονται σε γενετική αιτιολογία. Γι' αυτό η προσπάθεια ανάπτυξης της γονιδιακής θεραπείας έχει πολύ μεγάλη σημασία. Τι εννοούμε όμως όταν αναφερόμαστε σε αυτό; Πού βρίσκεται αυτή η ερευνητική προσπάθεια; Πώς και πότε αναμένεται να είναι θεραπευτική πρακτική ρουτίνας που θα λύσει πολλά άλματα ως σήμερα προβλήματα υγείας;

Σε γενικό τόνο η γονιδιακή θεραπεία συνίσταται στη διεπιστημονική αξιοποίηση ενός συνόλου τεχνικών μεταφοράς ενός φυσιολογικού γονιδίου στον ασθενή για την αποκατάσταση του παθολογικού γονιδίου που προκαλεί την ασθένεια. Η μεταφορά αυτή μπορεί να γίνει εξωσωματικά με την απομόνωση αυτόλογων κυττάρων, προερχομένων δηλαδή από τον υπό θεραπεία ιστό, τη γενετική επιδιόρθωσή τους και τη μεταφορά τους στον άρρωστο. Στο πλαίσιο αυτό έμφαση δίδεται και στην αξιοποίηση βλαστοκυττάρων.

Στην ενδοσωματική γονιδιακή θεραπεία το φυσιολογικό γονίδιο εισάγεται στον άρρωστο ιστό αφού πρώτα «φορτωθεί» σε ειδικούς φορείς, ιούς λ.χ., ή σε λιποσώματα ή ακόμη με επιμόλυνση καθαρού σχετικού γονιδιακού DNA. Τελευταία επιχειρείται επίσης ο έλεγχος της έκφρασης του παθολογικού γονιδίου, η άμεση επιδιόρθωσή του με κατάλληλα σχεδιασμένα ολιγονουκλεοτίδια, η ενεργοποίηση προφαρμάκων που βασίζεται σε γονίδια-στόχους, η χρησιμοποίηση αποτελεσματικών αναστολέων, η αναζήτηση φαρμακευτικών μοριακών στόχων κ.ά.

Παρ' όλη ωστόσο την έντονη προσπάθεια στο πεδίο αυτό, λίγες είναι οι περιπτώσεις επιτυχίας, με τη γονιδιακή θεραπεία να παραμένει ακόμη σε πειραματικό στάδιο. Μια περίπτωση λ.χ. επιτυχίας αφορά το ότι η σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID) μπορεί να διορθωθεί. Περίπου είκοσι τέτοιοι ασθενείς ζουν σήμερα ύστερα από γονιδιακή θεραπεία. Η εν λόγω ασθένεια

έχει αποτέλεσμα τη μη παραγωγή **T λεμφοκυττάρων** που είναι υπεύθυνα για τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος· το αποτέλεσμα σε τέτοιους ασθενείς είναι οι πολύ εύκολες λοιμώξεις. Η γενετική βάση αυτής της ανοσοανεπάρκειας οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί τη γ_c υπομονάδα του υποδοχέα της κυτοσίνης και αναφέρεται ως SCID-X1 ή σε παραλλαγή του γονιδίου της απαμινάσης της αδενονίνης, γνωστή ως ADA-SCID.

Η επίτευξη της θεραπείας 16 ασθενών με SCID-X1 αιτιολογία και έξι με ADA-SCID έγινε με την κατάλληλη τροποποίηση ενός **ρετροϊού** που έφερε το φυσιολογικό γονίδιο. Η επιδιόρθωση των T λεμφοκυττάρων ήταν επιτυχής και ο πρώτος ασθενής είναι υγιής για πάνω από έξι χρόνια. Ωστόσο τρεις SCID-X1 ασθενείς ανέπτυξαν μια ασθένεια σαν λευχαιμία και ο ένας απεβίωσε. Η παρενέργεια αυτή αποδόθηκε στο ότι τα ειδικά νουκλεοτιδικά άκρα (LTR) του χρησιμοποιηθέντος ιού ενεργοποίησαν ένα πρωτοογκογονίδιο. Η παρατήρηση αυτή αναδεικνύει ένα ευάλωτο σημείο της γονιδιακής θεραπείας, την τυχαία ενσωμάτωση του φορέα-ιού στο γονιδίωμα του ασθενούς και τον συνακόλουθο επηρεασμό φυσιολογικών γονιδίων. Στο πρόβλημα αυτό οι ερευνητές αντιπαρατίθενται με διάφορους τρόπους, όπως λ.χ. με τη γενετική τροποποίηση των προαναφερθέντων άκρων του ιού, με την ενσωμάτωση γονιδίου το οποίο είναι ευαίσθητο σε φάρμακα που προκαλούν την επιλεκτική αυτοκτονία επικίνδυνων γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων που μπορεί να μετατραπούν σε καρκινικά κ.ά.

Μια άλλη πρόσφατη προσπάθεια αναφέρεται στην προσθήκη 34 βάσεων αναγνώρισης ειδικών θέσεων ενσωμάτωσης του ιού στο γονιδίωμα, οι οποίες περιορίστηκαν μόνο σε επτά και επετεύχθη θεραπεία της τυροσιναιμίας-1 στα ποντίκια. Πέραν όμως των στρατηγικών μεταφοράς πρόσθετου-φυσιολογικού γονιδίου, η επιδιόρθωση του παθολογικού επί τόπου μπορεί να λύσει ακόμη καλύτερα τα προβλήματα ενεργοποίησης ή απενεργοποίησης γειτονικών προς τη θέση ενσωμάτωσης φυσιολογικών γονιδίων.

Στο επίπεδο αυτό διερευνάται η «κατασκευή» μιας χιμαιρικής πρωτεΐνης η οποία μπορεί να δένεται στο υπό διόρθωση μεταλλαγμένο τμήμα του DNA και ταυτόχρονα να σπάει τη διπλή έλικά του. Μια τέτοια πρωτεΐνη διοχετευόμενη στο κύτταρο ενεργοποιεί στη συνέχεια το ενδογενές σύστημα επιδιόρθωσης του DNA εξαλείφοντας τη μετάλλαξη. Η ομάδα του Χόλμες, λ.χ., κατάφερε με τον τρόπο αυτόν να επιδιορθώσει τη μετάλλαξη γ_c αρκετών κυττάρων (5%-17%) σε καλλιέργεια.

Ενα άλλο πρόβλημα της γονιδιακής θεραπείας αφορά τα μη διαιρούμενα κύτταρα-στόχους. Η περίπτωση αυτή προσεγγίζεται με τη χρησιμοποίηση μιας γενετικής «κασέτας» που δεν απαιτεί ενσωμάτωση στο γονιδίωμα· όπως π.χ. ένας αδενοϊός που φέρει και το κατάλληλο φυσιολογικό γονίδιο, σύστημα που έχει στόχο μυϊκά κύτταρα, λ.χ., ή νευρώνες ή ακόμη και καρκινικά κύτταρα, καθώς σε μια τέτοια περίπτωση δεν απαιτείται ιδιαίτερα μακρόχρονη έκφραση του εν λόγω διαγονιδιακού συστήματος του ιού το οποίο διατηρείται για ικανοποιητικό χρόνο σε ποικίλους ιστούς, τουλάχιστον σε ζωικά μοντέλα.

Η προσέγγιση αυτή θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική για πολλές μεταβολικές ασθένειες στα ζώα. Γι' αυτό η αιμοφιλία, λ.χ., όπως και άλλες επίσης κληρονομικές μεταβολικές ασθένειες θα μπορούσαν να θεραπευθούν αξιοποιώντας τέτοια διαγονιδιακά συστήματα αδενοϊών. Άλλες προσπάθειες αφορούν την αναστολή της έκφρασης ενός μεταλλαγμένου εξωνίου (μέρους δηλαδή του γονιδίου) ή την αποσιώπηση του γονιδίου με τη μη έκφρασή του μέσω της RNA παρεμβολής, της αξιοποίησης δηλαδή συνθετικών RNA ολιγονουκλεοτιδίων που είναι συμπληρωματικά με το mRNA του υπό θεραπεία γονιδίου και υβριδίζονται με αυτό αδρανοποιώντας το. Τέτοια ειδικά ολιγονουκλεοτίδια αναφέρονται και ως αντιπαράλληλα φάρμακα.

Όλες αυτές οι πρόσφατες προσπάθειες εστιάζονται πρωτίστως σε πειραματόζωα και εκτιμάται ότι θα μπορούσαν τελειοποιημένες να εφαρμοσθούν και στον άνθρωπο ύστερα από περίπου 10 χρόνια. Ωστόσο ήδη βρίσκονται στον σχεδιασμό (και από έλληνες ερευνητές) νέες κλινικές δοκιμές. Η σχετική, π.χ., αξιοποίηση των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων για τη θεραπεία ασθενειών όπως λ.χ. η β-θαλασσαιμία, η δρεπανοκυτταρική αναιμία κ.ά. είναι μια αισιόδοξη προσπάθεια, η οποία όμως δεν ταυτίζεται ακόμη με την επιδιωκόμενη άμεση λύση που ο κάθε ενδιαφερόμενος προσδοκά. Ο δρόμος είναι αναμφίβολα μακρός ώσπου να γίνει ρουτίνα η γονιδιακή θεραπεία· είναι όμως και διάπλατα ανοιχτός.